

BA

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 392 677

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 78 16643

(54) Matériau pour pansement liquide transparent, procédé pour sa préparation et son application.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 L 15/01.

(22) Date de dépôt 2 juin 1978, à 16 h 7 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le
3 juin 1977, n. P 27 25 261.5 au nom de la demanderesse.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 52 du 29-12-1978.

(71) Déposant : Société dite : MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER
WISSENSCHAFTEN E.V., résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud.

La présente invention, due à Herbert FISCHER, Botho KICKHOFEN et Eckehard VAUBEL, concerne un matériau pour pansements liquide transparent, en particulier pour le traitement de blessures ou de plaies, un procédé pour sa préparation ainsi que 5 son application.

La technique actuelle concernant les pansements pour des plaies qui se guérissent ou se cicatrisent difficilement, des brûlures, des ulcères, etc., s'est relativement orientée vers une seule direction, en vue de mettre au point des matériaux pour 10 pansement qui épousent la forme du site de la plaie, et que l'on peut enlever facilement lors du changement, sans douleur et sans hémorragie ou saignement.

Ces matériaux pour pansements sont constitués par des matières textiles qui sont imprégnées d'une graisse, et qui sont 15 constituées en partie d'une étoffe artificielle, en partie aussi en coton.

Au cours de l'évolution suivante, on a ajouté à ces matériaux des substances diverses telles par exemple que des agents désinfectants ou des antibiotiques.

20 Toutefois l'inconvénient avec ces matériaux est qu'en présence de plaies qui suppurent abondamment, on y applique un matériau de pansement qui est lui-même fortement hydrophobe.

La graisse qui se trouve dans l'étoffe permet bien d'enlever aisément le pansement, mais il se trouve que la plaie est 25 recouverte de façon relativement étanche d'une pellicule de graisse, de sorte qu'avec des plaies qui secrètent fortement, il peut se produire des rétentions de liquide.

Un autre principe en thérapie consiste à utiliser des pansements humides. Ceci se produit soit par l'irrigation des blessures qui sont recouvertes avec des compresses de gaze, avec 30 divers milieux soit (spécialement en dermatologie), par l'utilisation de pansement occlusifs.

Il y a là deux inconvénients fondamentaux : avec les pansements occlusifs se produisent des macérations cutanées (elles 35 se produisent principalement dans une compresse gorgée d'humidité qui est recouverte d'une feuille). Lors du traitement avec des pansements humides, l'irrigation constante conduit à un froid relatif qui est dû à l'évaporation, on ne peut souvent ne tenir les lits que très difficilement secs et ceci pose de plus importants problèmes d'entretien ou de soins, en faisant abstraction 40

totale du prix relativement élevé de ces milieux que l'on doit utiliser en grandes quantités pour l'irrigation.

Un traitement de plaies qui secrètent et forment des granulomes doit s'effectuer avec des matériaux hydrophiles, qui puissent être relativement faciles à enlever et qui puissent être transparents afin de surveiller des éventuelles surinfections qui viendraient à se produire.

Le recouvrement et le traitement de plaies et d'ulcérasions de grande surface s'est effectué jusqu'à présent avec des membranes, des pommades, des mousses et des matières de pansement qui ne sont pas transparentes. Un contrôle visuel du cours de la guérison et une possibilité de reconnaître des complications n'étaient jusqu'à présent pas possible. De plus les substances du pansement adhèrent bien plus fortement sur le site de la blessure de sorte qu'un changement de pansement se trouve lié à des hémorragies et à des perturbations du processus de la guérison. Souvent, il se développe en conséquence ultérieure, avec un agent de traitement de ce genre, des cicatrices du type chéloïde secondaire.

On connaît de plus un substitut de la peau synthétique pour des applications en pansement, qui est constitué par une couche de mousse de polyuréthane molle, à pores ouverts et par une couche externe constituée par une pellicule microporeuse en polytétrafluoroéthylène. Ce matériau est opaque et il présente de même les inconvénients précédemment cités auxquels conduisent la non transparence ou l'opacité. En outre, ce matériau adhère à la plaie de sorte que lorsqu'on le retire, on arrache les granulations. Le pansement doit donc être changé à de brefs intervalles.

On connaît encore un matériau pour pansement qui est constitué à partir d'un solvant liquide de polyéthylèneglycol et d'un poly(méthacrylate de 2-hydroxyéthyle) sous forme pulvérulente. L'application s'effectue en déposant goutte à goutte le solvant liquide sur la blessure ou la plaie, que l'on étale ensuite et que l'on saupoudre ensuite avec la poudre du polymère. Avec ce matériau, la préparation *in situ* sur la blessure est essentielle, il s'est avéré qu'un mélange liquide préalable n'est pas approprié. D'après son genre, il ne s'agit pas d'un matériau pour pansement mais d'un moyen terme entre une pommade et les pellicules de recouvrement de blessure appliquées à l'état liquide qui.

conduisent de même aux inconvenients déjà signalés.

La présente invention a donc pour objet de fournir un matériau pour pansement liquide hydrophile, qui est transparent et qui permet de la sorte l'observation des parties de la peau sous-jacentes, qui permet un échange de pansement sans hémorragies ou perturbations particulières du processus de la guérison et qui permet en outre l'application simultanée de substances importantes pour le traitement et la guérison de la blessure, sans présenter les inconvenients qui se produisent jusqu'à présent avec les pansements humides.

Conformément à la présente invention, on parvient à ce but avec un matériau de pansement liquide transparent, qui est caractérisé en ce qu'il comprend un gel transparent organique hydrophile sous forme de feuille ou de bande, qui se présente gonflé par une solution aqueuse qui peut contenir des substances tampons, des substances actives habituelles pour le traitement de blessures, des substances nutritives et/ou des substances favorisant la croissance et qui comporte le cas échéant un matériau de renforcement disposé en forme de lignes ou de réseau.

On peut décrire le matériau pour pansement liquide selon la présente invention comme étant une couche de gel transparent qui présente habituellement une épaisseur comprise entre environ 0,5 et 10 mm, de préférence entre 1 et 5 mm et qui se présente sous un état gonflé par une solution aqueuse. La solution contient, sous une forme dissoute, les substances qui sont importantes pour le traitement et la guérison de la blessure ou de la plaie, telles que des substances tampons, des antiseptiques, des antibiotiques, des substances actives à titre de médicaments, des substances nutritives, des substances favorisant la croissance et substances analogues. Toutes ces substances sont connues pour le traitement de la peau ou le traitement de plaies et elles sont familières au spécialiste de cette question. En conséquence il est superflu de les mentionner ici en particulier.

Pour le renforcement physique, le matériau de pansement liquide selon la présente invention peut comporter un matériau de renforcement qui est disposé dans le gel sous la forme de réseau ou de lignes et dont les fibres ou fils particuliers doivent être disposés de telle sorte qu'ils n'influencent pas de façon importante la transparence du matériau. De préférence, le matériau de renforcement est introduit sous la forme d'un réseau à larges mailles. La matière de renforcement est constituée par des fibres

ou des fils naturels ou artificiels qui sont inertes vis-à-vis de la solution et du gel proprement dit.

L'élément constitutif le plus important du matériau de pansement liquide selon la présente invention est le gel organique transparent hydrophile. Ce gel comprend de préférence un mélange d'un polymérisat hydrophile et au moins une substance à poids moléculaire élevé susceptible de se gélifier. On entend par le terme de "Polymérisat" présentement, des composés que l'on prépare synthétiquement à partir de motifs monomères par polymérisation, c'est-à-dire par polyaddition ou par polycondensation. Il peut ainsi s'agir d'homopolymérisats ou de copolymérisats à partir de deux ou de plusieurs motifs monomères. Le polymérisat peut également être réticulé par addition d'une proportion de monomères qui contiennent plus d'un des radicaux aptes à l'addition ou à la condensation. Il est toutefois important que le polymérisat soit hydrophile afin qu'il soit susceptible de se gélifier sous forme transparente dans un milieu aqueux. La condition est ici que, dans les motifs monomères, il y ait une quantité suffisante de radicaux hydrophiles tels par exemple que des radicaux OH, des radicaux NH₂, des radicaux COOH et autres analogues.

Selon la forme préférée de mise en oeuvre, le gel contient, outre le polymérisat tel qu'il a été précédemment défini, au moins également une substance de poids moléculaire élevé susceptible de se gélifier, de préférence une substance naturelle de poids moléculaire élevé. Des substances particulièrement appropriées sont ici des hydrates de carbone susceptibles de gélification et des acides polyaminés susceptibles de gélification, ainsi que leurs combinaisons et leurs dérivés.

Le polymérisat et la substance à poids moléculaire élevé susceptible de se gélifier peuvent être présents sous la forme d'un mélange ordinaire, dans lequel les parties constituantes sont librement mobiles ; ils peuvent se présenter sous la forme d'un réseau tridimensionnel qui est constitué par un polymérisat réticulé et dans les pores duquel sont retenues les molécules de la substance à poids moléculaire élevé, susceptible de se gélifier, comme dans une cage, (on parvient à cette structure par préparation du polymérisat par réticulation en présence de la substance à poids moléculaire élevé) ou bien le polymérisat et la substance à poids moléculaire élevé peuvent être également

associés entre eux par des liaisons covalentes.

Le gel organique transparent hydrophile est constitué de façon particulièrement préférée à partir d'un polymère d'un dérivé d'acide acrylique ou méthacrylique hydrophile et d'au moins un polysaccharide ou/et d'une protéine ou d'un polypeptide qui sont susceptibles de se gélifier.

A titre de dérivé d'acide acrylique ou méthacrylique hydrophile particulièrement préféré, on utilise un amide ou un ester avec un alcanol, où dans ce dernier cas, le radical alcanol peut encore comprendre un ou plusieurs radicaux hydroxyles libres ou accessibles supplémentaires. Le radical alcanol contient en général 1 à 6 atomes de carbone. Dans le cas où aucun radical hydroxyle libre ou accessible n'est présent, on préfère des alcanols ayant 1 ou 2 atomes de carbone.

Des exemples caractéristiques de ces radicaux préférés de monomères pour les constituants de polymérisation du matériau en gel sont l'acrylamide, le méthacrylamide, l'acrylate d'éthyle, l'acrylate de méthyle, l'acrylate de propyle, l'acrylate de butyle et les méthacrylates correspondants, l'acrylate d'hydroxyéthyle, l'acrylate d'hydroxypropyle, l'acrylate d'hydroxybutyle, les méthacrylates correspondants, les esters d'acide acrylique et de la glycérine, les esters de l'acide acrylique et de l'érythrite les esters d'acide acrylique et de pentaérythrite et les composés correspondants de l'acide méthacrylique. A titre d'agent de réticulation on ajoute des composés polymérisables di- ou polyfonctionnels tels que le méthylène-bis-acrylamide et composés analogues. Ces agents de réticulation sont connus du spécialiste et ne seront donc pas plus amplement explicités.

A titre de polysaccharide susceptible de se gélifier, le gel contient de préférence de l'agarose. D'autres polysaccharides appropriés sont par exemple la pectine, des amidons, le dextrans, des polyglycols, des dérivés de la cellulose et l'agar-agar. Pour être approprié l'aptitude à la gélification c'est-à-dire à former une masse gonflée transparente est essentielle dans le cadre de la présente invention.

Parmi les protéines ou les polypeptides gélifiables, on préfère la gélatine.

La préparation des gels s'effectue de préférence par polymérisation du ou des monomères pour la partie constituante du polymérisat en présence de la substance à poids moléculaire élevé

en solution aqueuse par l'addition d'agents d'amorçage de la polymérisation appropriés tels que des per-composés, par exemple le persulfate d'ammonium ou par la création des conditions qui sont nécessaires à la polycondensation.

5 Les conditions de la polymérisation et les agents d'amorçage de la polymérisation qui sont appropriés pour les monomères hydrophiles utilisés sont bien connus du spécialiste de sorte que l'on peut se dispenser présentement de leur énumération.

Le matériau pour pansement selon la présente invention se présente sous un état gonflé par un liquide aqueux. On peut se dispenser d'une dessiccation intermédiaire, entre la préparation et l'application du matériau pour pansement du fait que les propriétés extrêmement favorables du matériau ne sauraient plus se retrouver à nouveau complètement. De façon appropriée, on effectue en conditions stériles l'emballage à l'état terminé gonflé et l'on peut l'appliquer directement ensuite par simple ouverture de l'emballage. La teneur en liquide aqueux se situe de préférence entre 15 et 90% en poids.

Une propriété particulièrement avantageuse et surprenante 20 du matériau pour pansement selon la présente invention réside dans le fait qu'il adhère bien sur un tissu sain, mais qu'il ne colle pas par contre sur la plaie. Ceci permet donc un changement de pansement sans problème, si celui-ci est nécessaire.

En raison de la transparence ou de la non opacité du matériau 25 on peut suivre continuellement visuellement le cours de la guérison. Du fait que le gel se trouve sous un état aqueux gonflé, il est de plus possible d'appliquer les substances utilisées pour le traitement et la guérison de la blessure sans avoir à effectuer le changement du pansement en les déposant simplement sur 30 le pansement appliqué. Elles diffusent ensuite sous forme dissoute à travers le pansement jusqu'à la surface de la peau sous-jacente et peuvent y exercer leur effet.

Par le choix des proportions entre le dérivé d'acide acrylique ou méthacrylique et le polysaccharide ou la protéine susceptibles de se gélifier, il est possible de contrôler également 35 la capacité d'absorption et l'aptitude à la rétention de l'eau du matériau de pansement.

Le matériau de pansement selon la présente invention après la préparation est conditionné ensuite en emballages étanches à 40 l'humidité en matière plastiques ou en métal ou matières analogues, par exemple dans des feuilles de matières plastiques, des

feuilles métalliques ou des récipients métalliques scellés, de façon à éviter une dessiccation. Par exemple le matériau de pansement est inséré dans des feuilles et plusieurs de ces plaques de pansements emballées sont empaquetées dans une cuvette en matière artificielle ou en métal que l'on peut utiliser peu avant le dépôt sur la plaie et pour la préparation du bain pour les plaques de pansement.

Ainsi qu'il a été indiqué, le matériau pour pansement selon la présente invention peut déjà contenir des substances actives dissoutes. De préférence, les substances actives désirées sont déposées peu avant l'application du pansement ou peu après, du fait que les thérapies sont fort différentes et que la plaque de gel qui n'est pas encore imprégnée de substances actives peut plus aisément s'adapter aux diverses formes de thérapie par une imprégnation ultérieure. Si par exemple on place un matériau pour pansement selon la présente invention dans une solution d'iodopovidone, on peut déjà reconnaître après 5 minutes une coloration orangé-jaunâtre et après 10 minutes il est évident qu'une portion importante de l'iode a diffusé au sein du matériau. On peut utiliser à titre de véhicule un solvant qui est miscible avec l'eau tel que le diméthylsulfoxyde ou des polyéthylène-glycols.

Le matériau selon la présente invention reste relativement intact également, même dans le cas de plaies qui secrètent fortement, sur le site de la plaie, mais il se dessèche cependant sur les bords, de sorte que l'on obtient ainsi une bonne retenue.

De préférence, lors de l'application du matériau de pansement selon la présente invention, on place encore un pansement pour le protéger, qui est constitué de façon appropriée par une gaze grasse, du fait que celle-ci est hydrophobe et retient le liquide dans le matériau pour pansement proprement dit.

Selon une forme préférée d'application, on dépose le matériau pour pansement selon la présente invention de telle sorte qu'il puisse sécher sur les bords, puis on dépose une gaze grasse relativement fortement imprégnée de graisse et enfin un pansement en compresse mince et une bande élastique.

Des recherches cliniques avec le matériau selon la présente invention ont démontré qu'il est parfaitement toléré, qu'on peut l'utiliser de façon idéalement simple et qu'il permet une élimination ou un remplacement de pansement exempts de perturbations. Un

avantage particulier se voit dans le fait que la guérison d'une blessure s'effectue sous le matériau pour pansement, sans formation excessive de granulomes, de façon accélérée, de sorte que ceci prévient la formation des cicatrices du type chéloïde .
5 secondaire.

Le matériau pour pansement convient particulièrement à la guérison de blessures en particulier de plaies dues à des brûlures et des ulcérations chroniques. D'autres domaines d'application sont le traitement postérieur de tumeurs cutanées, la dé-
10 sensibilisation par allergies, des opérations cosmétiques et analogues, l'humidification des os et des ligaments dénudés, le psoriasis (une bonne observation de la résorption des squames est possible). De plus le matériau selon la présente invention peut être avantageusement appliqué aussi en tant que support
15 pour des cultures de cellules.

Les exemples suivants expliquent en plus amples détails la préparation du matériau pour pansement selon la présente invention.

EXEMPLE 1.

20 Polyacrylamide (5%), gélatine (5%).

On dissout 5 g. d'acrylamide et 130 mg de N,N'-méthylène-bis-acrylamide dans 50 ml d'eau distillée et on réchauffe la solution à 60°C. On dissout ensuite 5 g de gélatine dans 50 ml d'eau distillée chaude et on la tient de même à 60°C. On réchauffe au préalable à 65°C une plaque de verre de 12,5 x 26 cm ayant un rebord de 2 cm de hauteur, sur une plaque chauffante. On mélange à chaud les deux solutions précédemment indiquées, et l'on ajoute rapidement 60 µl de N,N,N',N'-tétraméthylène-diamine (TEMED) et 45 mg de peroxydisulfate d'ammonium, on mélange intimement et l'on verse immédiatement dans la chambre de polymérisation. On la recouvre d'un couvercle en verre, de façon à ce qu'il n'y ait pas de bulles d'air emprisonnées. On tient la cuvette pendant environ 30 minutes à 56°C jusqu'à ce que l'on soit assuré que l'acrylamide s'est polymérisé. Après le refroidissement, on laisse 35 mûrir la plaque à 4°C pendant au moins 24 heures. Après l'avoir retiré, on lave plusieurs fois le gel dans une solution de chlorure de sodium tamponnée au phosphate, le cas échéant en ajoutant de l'azide de sodium, du merthiolate ou autres adjuvants, pour permettre l'élimination par diffusion du matériau qui n'a pas 40 été polymérisé.

EXEMPLE 2.

Polyacrylamide (3,5%), agarose (2%).

On dissout 3,5 g d'acrylamide et 91 mg de méthylène-bis-acrylamide dans 50 ml d'eau distillée. On fait dissoudre 2 g 5 d'agarose ou d'agar-agar dans 50 ml d'eau à 100°C sur un bain d'eau, on laisse refroidir à 60°C et on mélange, après l'addition de 60 µl de TEMED et de 45 mg de peroxydisulfate, avec la solution d'acrylamide. On verse sur la plaque en procédant ainsi qu'il est décrit à l'exemple 1. Si l'on désire avoir un gel contenant un tissu, on introduit le tissu, de préférence en coton, 10 avant l'introduction dans la chambre de polymérisation. Le traitement ultérieur s'effectue tel qu'il a été décrit.

EXEMPLE 3.

Polyacrylamide (3,5%), agarose (2%) et polyéthylèneglycol (2%).

On dissout 3,2 g d'acrylamide et 82 g de bis-acrylamide 15 dans 30 ml d'eau distillée. En outre, on prépare deux solutions chacune de 1,8 g d'agar-agar ou d'agarose ou de polyéthylène-glycol 6000 dans 30 ml d'eau distillée. On fait dissoudre l'agarose à 100°C ensuite on tient les trois solutions à 60°C. Après 20 le mélange, on ajoute rapidement 60 µl de TEMED ou un mélange de TEMED et de 3-diméthylamino-propionitrile ainsi que, 45 mg de peroxydisulfate. Le mélange est déposé sur la plaque et le traitement ultérieur ainsi qu'il est décrit à l'exemple 1.

EXEMPLE 4.

Polyacrylamide (7,5%), méthylcellulose (5%).

On dissout 7,5 g d'acrylamide et 195 mg de bis-acrylamide dans 50 ml d'eau distillée et l'on réchauffe à 60°C. On prépare une seconde solution par dissolution de 5 g de méthylcellulose dans 50 ml d'eau distillée, en prenant bien soin qu'il ne subsiste aucun grumeau et qu'il se forme une solution homogène. On 30 mélange ces deux solutions à 60°C, on ajoute le catalyseur ainsi qu'il est décrit à l'exemple 1 et l'on verse sur la plaque de la façon qui est indiquée.

Il est possible de remplacer les catalyseurs par la

35 Riboflavine et pour la polymérisation on expose la plaque à une source de lumière analogue à celle du jour.

REVENDICATIONS

1. Matériau pour pansement liquide transparent, en particulier pour le traitement de blessures ou de plaies, caractérisé en ce qu'il comprend un gel transparent organique hydrophile sous forme de plaque ou de bande, qui se présente gonflé par une solution aqueuse, qui peut contenir les substances tampon, des substances actives habituelles pour le traitement de blessures, des substances alimentaires ou/et des substances favorisant la croissance et qui contient le cas échéant un matériau de renforcement disposé sous forme de fils ou de réseau.
10
2. Matériau liquide pour pansement selon la revendication 1, caractérisé en ce que le gel est constitué par un mélange d'un polymérisat hydrophile et au moins par une substance de poids moléculaire élevé susceptible de se gélifier.
- 15 3. Matériau liquide pour pansement selon la revendication 2, caractérisé en ce que le gel est constitué à partir d'un polysaccharide et/ou d'une protéine ou d'un polypeptide susceptibles de se gélifier et d'un polymère d'un dérivé hydrophile d'acide acrylique ou méthacrylique que l'on prépare par polymérisation en présence du polysaccharide et/ou de la protéine ou du polypeptide.
20
- 25 4. Matériau liquide pour pansement selon la revendication 3, caractérisé en ce que le dérivé de l'acide acrylique ou méthacrylique est un amide ou un ester avec un alcool contenant éventuellement un ou plusieurs radicaux hydroxyles libres ou accessibles supplémentaires.
5. Matériau liquide pour pansement selon la revendication 3, caractérisé en ce que le polysaccharide est l'agarose.
6. Matériau liquide pour pansement selon la revendication 3, 30 caractérisé en ce que la protéine est la gélatine.
- 35 7. Matériau liquide pour pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le gel est constitué par 10 à 90% en poids du dérivé polymérisé d'acide acrylique ou méthacrylique et 90 à 10% en poids de polysaccharide et/ou de protéine.
8. Matériau liquide pour pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il contient de 15 à 90% en poids de solution aqueuse.
9. Procédé pour la préparation d'un matériau liquide pour 40 pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé

térisé en ce qu'il consiste à dissoudre dans un milieu aqueux un monomère ou un mélange de monomères et au moins une substance de poids moléculaire élevé, susceptible de se gélifier, hydrophile, à titre de matières de départ pour la préparation du gel,
5 à donner à la solution l'épaisseur désirée pour le matériau en forme de plaque ou de bande et ensuite à effectuer la réaction de formation de gel par addition d'un agent inhibiteur ou un mélange d'agents d'amorçage pour faire démarrer la polymérisation des monomères polymérisables, en introduisant le cas échéant
10 avant, pendant ou après l'addition de l'agent d'amorçage, un matériau de renforcement.

10. Application du matériau liquide pour pansement selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, à titre de matériau de support pour des cultures de cellules à partir desquelles on - 15 récupère des produits du métabolisme.